

RPE 细胞发生上皮间充质转化机制及 PVR 的治疗研究进展

崔海悦, 陆宏

引用: 崔海悦, 陆宏. RPE 细胞发生上皮间充质转化机制及 PVR 的治疗研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(12):2104-2108

作者单位: (226000) 中国江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科

作者简介: 崔海悦, 南通大学在读研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 陆宏, 毕业于天津医科大学, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. luhong@ntu.edu.cn

收稿日期: 2021-03-10 修回日期: 2021-11-03

摘要

增殖性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是眼外伤、糖尿病性视网膜病变、血管性视网膜病变和炎症性视网膜病变等眼部疾病的严重并发症, 也是孔源性视网膜脱离手术失败的最重要原因, 对视功能的危害较大。大量研究已证明 PVR 发生的主要危险因素是视网膜损伤后血视网膜屏障受损, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞受到玻璃体腔内细胞因子的刺激, RPE 细胞发生上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 转分化为成纤维样细胞, 细胞的形态发生了变化, 细胞间的紧密连接消失, 细胞极性丧失, 增殖、迁移、侵袭能力增强。在视网膜前表面或视网膜下形成具有收缩性的纤维增殖膜, 形成的纤维增殖膜会使视网膜形成皱褶, 牵拉视网膜导致视网膜脱离, 最终会导致患者视力下降甚至失明。国内外对预防和治疗 PVR 进行了大量的研究, 本文对 RPE 细胞发生上皮间充质转化相关信号通路及 PVR 的治疗进行简要综述。

关键词: 增殖性玻璃体视网膜病变 (PVR); 视网膜色素上皮 (RPE) 细胞; 增殖; 迁移; 上皮间充质转化; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.16

Research progress on the mechanism of epithelial mesenchymal transformation in RPE cells and the treatment of PVR

Hai-Yue Cui, Hong Lu

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong Lu. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. luhong@ntu.edu.cn

Received: 2021-03-10 Accepted: 2021-11-03

Abstract

• Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a serious complication arisen from ocular trauma, diabetic

retinopathy, vascular retinopathy, inflammatory retinopathy and other ocular diseases. It is also the most important reason for the failure of rhegmatogenous retinal detachment surgery, which is a great threat of visual function. A large number of studies have proved that the main risk factor for PVR is the damage of blood-retinal barrier, in which retinal pigment epithelial (RPE) cells are stimulated by cytokines in the vitreous cavity. RPE cells underwent epithelial-mesenchymal transition (EMT), which transformed into fibroblasts. The cell morphology changed, the tight junctions between cells disappeared, the cell polarity lost, and the proliferation, migration, and invasion abilities were enhanced. A contractile fibrous proliferative membrane is formed on the anterior surface or under the retina. The fibrous proliferative membrane will lead to the retina folds, pull the retina and lead to retinal detachment, which will eventually lead to vision loss or even blindness. Nowadays, plenty of studies investigating the prevention and treatment of PVR have been carried out at home and abroad. In this review, we briefly illustrated the signaling pathways related to epithelial-mesenchymal transformation in RPE cells and the treatment of PVR.

• **KEYWORDS:** proliferative vitreoretinopathy (PVR); retinal pigment epithelial (RPE) cells; proliferation; migration; epithelial-mesenchymal transition; treatment

Citation: Cui HY, Lu H. Research progress on the mechanism of epithelial mesenchymal transformation in RPE cells and the treatment of PVR. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(12):2104-2108

0 引言

视网膜脱离修复术后, 增殖性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 引起术后视网膜脱离的发生率为 5%~10%^[1]。目前手术是治疗 PVR 的主要方法, 但是术后仍有一定的复发风险, 所以术后有必要进行药物辅助治疗, 预防 PVR 的发生^[2]。研究表明 PVR 主要病理过程是视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞发生上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 使 RPE 细胞转化为成纤维细胞, 细胞迁移能力、侵袭性、抗凋亡能力增强以及细胞外基质重构失调, 最终导致 PVR 的发生^[3]。玻璃体腔存在各种细胞因子, 在细胞因子诱导下细胞迁移进入玻璃体腔, 这些因子还可以促进细胞外基质的产生^[4]。因此从 RPE 细胞和细胞因子入手寻找安全有效的治疗方法具有重要的临床意义。

1 相关信号通路

PVR的主要病理过程为RPE细胞发生EMT^[5],RPE细胞迁移到视网膜前表面增殖形成具有收缩性的纤维膜。上皮细胞转化为具有迁移能力的间质细胞在发育和伤口愈合的过程中起重要作用,在病理上促进纤维化^[6]。以下通路介导了RPE细胞增殖、迁移和EMT过程,在PVR的发生机制中起关键作用。

1.1 Notch 通路 Notch信号通路是一种进化保守的信号通路,参与许多生理和病理过程,包括胚胎发育^[7]、癌症转移^[8]和纤维化疾病^[9]。研究发现阻断Notch信号通路可以抑制RPE细胞增殖和迁移^[10]。Zhang等^[11]通过体内外实验研究证明 γ -分泌酶抑制剂和特异性Notch信号通路抑制剂在体外实验中抑制RPE细胞EMT过程,在小鼠体内实验中抑制了PVR的进展。玻璃体内注射 γ -分泌酶抑制剂可以抑制RPE细胞诱导的PVR形成,抑制M2型巨噬细胞浸润。Notch信号通路可能通过调节M2型巨噬细胞极化来调控PVR的形成^[12]。

1.2 PI3K/AKT 通路 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶通路(AKT pathways)和雷帕霉素的哺乳动物靶点mTOR信号通路在细胞生长和生存等方面至关重要。PI3K/AKT通路介导细胞转化、迁移、增殖、凋亡等,mTOR是多种有丝分裂信号通路的关键中介,在调节正常细胞增殖中起核心作用^[13]。Cai等^[14]研究发现,PVR患者视网膜中PI3K/AKT/mTOR细胞信号通路被激活,应用该通路特异性抑制剂雷帕霉素和LY294002之后RPE细胞增殖受到抑制。白花丹素也可以通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,抑制RPE细胞增殖,阻止PVR的进展^[15]。有研究证明上调糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)的表达,可以通过抑制PI3K/AKT信号通路抑制RPE细胞EMT过程^[16],应用GSK-3 β 抑制剂或敲降GSK-3 β 基因可促进TGF- β 1诱导的ARPE-19细胞EMT过程,过表达GSK-3 β 和应用PI3K/AKT抑制剂可以抑制ARPE-19细胞EMT过程^[17]。

1.3 p38-MAPK 通路 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38-MAPK)是一类进化保守的丝氨酸/苏氨酸丝裂原活化蛋白激酶,p38-MAPK参与调节多种细胞内反应,在炎症、细胞周期调节、细胞死亡、发育、分化、衰老和肿瘤发生等方面发挥作用^[18]。Schiff等^[19]实验结果发现患者PVR膜的全转录组RNA测序显示P38-MAPK信号通路激活。抑制p38能够抑制TGF- β 和TNF- α 共同诱导的成年人RPE(adult human RPE, ahRPE)细胞转化和细胞膜收缩,并且p38被抑制后TGF- β 和TNF- α 共同诱导的膜收缩性可以被逆转。有研究发现当RPE细胞被玻璃体或增生性膜拉伸会产生机械压力,该机械压力可以通过激活p38通路上调基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和纤维连接蛋白(fibronectin, FN)的表达。MMP2的高表达促进了RPE细胞周围细胞基质重塑,减弱RPE细胞间的粘附,促进了RPE细胞的迁移^[20]。上述研究对靶向p38-MAPK通路治疗PVR提供了理论基础。

1.4 TGF- β /Smad 通路 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在纤维化疾病中起关键作用,Smad蛋白是TGF- β 的细胞内关键的效应因子^[21]。Yao

等^[22]研究发现骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)能够通过抑制Smad2/3磷酸化来抑制TGF- β 诱导RPE细胞发生EMT。Smad7抑制了ARPE-19细胞中TGF- β 2/Smad信号通路以及I型胶原的表达。在体内,Smad7过表达导致Smad2/3信号抑制,从而抑制RPE细胞发生纤维化转变^[23]。

1.5 Rho/ROCK 通路 ROCK是一种Rho相关蛋白激酶(rho-associated protein kinase),研究发现Rho/ROCK信号通路在细胞收缩、迁移、凋亡、存活和增殖等过程中具有多种功能^[24]。研究发现选择强效的ROCK抑制剂舒法地尔几乎完全阻断了玻璃体诱导的ROCK下游靶点肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)的磷酸化和胶原凝胶收缩。在体内实验中,舒法地尔明显抑制了兔实验性PVR的进展^[25]。TGF- β 和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)通过激活RhoA/ROCK信号通路上调细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组分的表达,包括FN、层粘连蛋白(laminin, LN)、MMP2和I型胶原。在此过程中,ARPE-19细胞从上皮细胞转变为间质细胞。RhoA/ROCK通路也许是预防RPE细胞纤维化的潜在靶点^[26]。ROCK和RhoA抑制剂可能成为治疗PVR的新靶向药物。

1.6 Wnt/ β -catenin 通路 典型的Wnt/ β -钙黏着蛋白(β -catenin)信号通路是一个复杂的、进化保守的信号机制,调节关键的细胞功能,包括增殖、分化、迁移、凋亡和干细胞更新^[27]。研究证明 β -catenin信号通路特异性抑制剂在体外能够阻止RPE细胞纤维化和收缩膜的形成,玻璃体腔内注射能够抑制视网膜表面致密收缩膜的形成。 β -catenin信号通路参与了由去分化的RPE细胞形成的收缩膜^[28],Zhang等^[16]研究证实上调GSK3 β 可以通过抑制Wnt/ β -catenin通路有效抑制EMT。提示以该通路为靶点的辅助治疗可能有助于预防PVR的发生。

1.7 JAK/STAT 通路 苏氨酸激酶(janus kinase, JAK)/STAT信号通路(signal transducer and activator of transcription pathways, STAT)是生长因子和细胞因子信号通路的重要组成部分,也是许多免疫、炎症和造血疾病的重要靶点。研究发现白介素-6(interleukin 6, IL-6)在体内外均能诱导RPE细胞增殖和EMT,阻断IL-6/JAK1/STAT3通路可以抑制RPE细胞增殖和EMT过程进而阻止PVR进展^[29]。白介素-2(interleukin 2, IL-2)能够促进PRE细胞发生EMT,JAK/STAT3和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路被激活。应用JAK/STAT3和NF- κ B信号通路特异性抑制剂能明显抑制IL-2诱导的RPE细胞迁移、ECM合成^[30]。以上研究结果证明抑制炎症或阻断JAK/STAT3通路可能是预防和治疗PVR的有效方法。

2 治疗

PVR膜的形成源于血视网膜屏障的破坏,RPE细胞、成纤维细胞、胶质细胞和巨噬细胞等细胞向视网膜下间隙及玻璃体腔迁移和增殖,形成具有收缩性的纤维增殖膜,研究发现RPE细胞在PVR形成中占据主导地位^[31-32]。因此,有大量研究从RPE细胞入手,寻找药物治疗PVR的方法。

2.1 天然物质提取物 研究发现一些天然物质对RPE细胞的增殖迁移具有抑制作用,且毒性作用小。很多天然物

质提取物具有抗炎、抗氧化、抗增殖、抗肿瘤等作用。例如,姜黄素是姜科植物根茎中的一种天然成分,具有高安全性、低毒性、治疗用途广和成本低等优点。研究证明姜黄素能通过 P53 通路诱导细胞周期阻滞在 G2 期;还可以抑制 AKT、MAPK 信号通路,抑制 RPE 细胞的增殖和 EMT 过程^[33]。二氢杨梅素(dihydromyricetin, DHM)是蛇藤中的黄烷醇化合物,DHM 可以通过降低 MMP2 的表达,减弱 RPE 细胞的侵袭和迁移^[34]。白藜芦醇(resveratrol, Res)一种天然的多酚类的化合物,Res 可通过血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β)、PI3K/AKT 和 MAPK 通路有效抑制 PDGF-BB 诱导的 RPE 细胞迁移^[35]。非瑟酮(fisetin)是一种黄酮醇,从多种水果和蔬菜中分离出来,可以通过调节 AKT/转录因子特化蛋白-1(transcription specificity protein 1, Sp1)依赖性的 MMP-9 转录活性,抑制表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)诱导的 RPE 细胞迁移^[36]。槲皮素是从余甘子等植物中提取的一种天然多酚类黄酮化合物,研究结果证明槲皮素能够抑制 TGF- β 诱导的 RPE 细胞增殖、迁移和 EMT 过程,还可以通过 Smad2/3 途径逆转 RPE 细胞 EMT 过程^[37]。白花丹素(plumbagin, PLB)是从白花楸根中提取的物质,Chen 等^[38]通过建立兔 PVR 模型研究发现,白花丹素在体外能够抑制兔 RPE 细胞迁移,侵袭和 EMT 过程,在兔 PVR 模型中给予 PLB 治疗组的 PVR 级别低于未治疗组。PLB 能够使 ARPE-19 细胞周期阻滞于 G2/M 期,并且通过调控 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族相关基因表达来促进 ARPE-19 细胞凋亡;PLB 通过抑制 PI3K 和 p38 MAPK 信号通路抑制 ARPE-19 细胞增殖^[15]。藏红花素(crocin)属于类胡萝卜素家族,是藏红花的主要成分。藏红花素可以抑制肿瘤细胞生长和促进肿瘤细胞凋亡,抑制缺血再灌注引起的视网膜损伤,抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的新生血管的生成。研究发现藏红花素(50~200 μ M)以浓度依赖性和时间依赖性抑制 ARPE-19 细胞的迁移,并通过诱导细胞发生 G1 期阻滞,降低增殖细胞核抗原(proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA)蛋白表达,增加 p21 和 p53 基因的积累抑制细胞增殖^[39-40]。动物体内实验证明玻璃体腔内注射藏红花素明显抑制了实验性 PVR 的进展^[39]。荷花碱(neferine)是从荷花的绿色种子胚中提取的双苄基异喹啉生物碱。研究发现荷花碱能通过阻断 PI3K/AKT, p-p38MAPK 和 NF- κ B 信号通路,抑制 EGF 诱导的 RPE 细胞迁移和 EMT;上调 P21 和 P27 表达导致 RPE 细胞周期在 G1 期停止,从而抑制细胞增殖^[41]。淫羊藿苷(icariin, ICA)是中药植物淫羊藿的主要活性成分,既往研究报道 ICA 可以调节多种细胞的细胞周期进展和增殖。研究发现 ICA 可以通过影响细胞周期相关因子的表达水平,有效抑制 PDGF-BB 诱导的 RPE 细胞增殖^[42]。岩藻多糖是从海藻类生物中提取出来的物质,实验证明岩藻多糖可以逆转 TGF- β 诱导的 RPE 细胞 EMT 过程,抑制 TGF- β 诱导的 RPE 细胞的迁移和收缩。体内实验研究组织学结果显示岩藻多糖抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)阳性的视网膜前膜形成,证明岩藻多糖可以抑制实验性 PVR 的进展^[43]。上述研究表明这些天然类的物质能够有效的抑制 ARPE-19 细胞

的增殖、迁移和 EMT 过程,从而影响 PVR 的发生发展。但是目前临床尚未见到这些物质应用于治疗 PVR 的研究实践,该物质对眼内的组织是否具有副作用仍需要大量的实验研究证实。

2.2 临床药物 研究者根据药理作用选择一些已经应用于临床的药物,研究其对于 RPE 细胞的作用。例如托格酮(troglitazone, TGZ)是一类用于改善胰岛素抵抗型糖尿病的新型口服降糖药。TGZ 是过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)的配体,有研究报道 PPAR γ 的配体能够抑制细胞纤维的形成。Cheng 等^[44]研究了发现 TGZ 能够有效的抑制 TGF- β 诱导的 Smad2, Smad3 和 p38 MAPK 的磷酸化,从而抑制 APRE-19 细胞外基质的产生,抑制 ARPE-19 细胞迁移。依维莫司是 mTOR 抑制剂,已在不同的癌症临床实验中进行了研究,这种分子抗癌药物的副作用较小,所以研究者选择该药物用于眼部疾病治疗研究。Kuo 等^[45]研究结果证明依维莫司显著抑制 RPE 细胞中 mTOR 和 RPS6 的表达,抑制了 RPE 细胞的增殖,迁移。褪黑素(melatonin)是有效的抗肿瘤药物,有研究证实褪黑素能够抑制 EGF 诱导的 ARPE-19 细胞增殖,通过抑制组织蛋白酶 S(cathepsin S, CTSS)的表达,阻止 EGF 诱导的细胞迁移。褪黑素激活 AKT/mTOR 通路抑制 EGF 诱导的 ARPE-19 细胞增殖和迁移,这依赖于 CSTT 对 c-Jun/Sp1 信号通路的调控^[46]。硼替佐米(bortezomib)是第一种被批准用于复发难治多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂药物,一些研究报道了硼替佐米在眼科疾病方面的应用,如实验性葡萄膜炎、缺血再灌注损伤、青光眼滤过手术后纤维化和视网膜母细胞瘤。Moon 等^[47]研究表明硼替佐米 20nM 可以抑制 RPE 细胞的增殖和迁移以及通过抑制 NF- κ B 信号通路,阻止 TGF- β 诱导的 RPE 细胞 EMT 过程。以上药物都能够阻断早期细胞反应,阻止 RPE 细胞的增殖和迁移,但是上述研究都局限于细胞水平,仍需要动物实验研究和临床试验研究去进一步验证上述药物对 PVR 的治疗效果。上述筛选的药物已经应用于临床且副作用较小,但是对于眼内应用的副作用以及进入眼内后的药物半衰期的长短都要进行大量的研究。若药物半衰期过短,则达不到治疗的效果,若加大药物的用量,其安全性能否得到保证这些都还不清楚。

2.3 细胞因子 PVR 形成过程中与大量释放的细胞因子密切相关,所以抑制相关致病因子的释放可能会成为治疗或预防 PVR 的一种有效方法。但是,有研究发现一些细胞因子具有保护作用,可以阻止 PVR 的进展^[48]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是多能性生长因子,体外实验证明 BMPs 可以维持 RPE 细胞的表型,缓解 TGF- β 诱导的 RPE 细胞迁移,EMT 和胶原基质收缩。BMP7 通过平衡 TGF- β 2/Smad2/3 和 BMP7/Smad1/5/9 通路,抑制 TGF- β 2 诱导 RPE 细胞 EMT 过程。通过兔 PVR 模型研究发现 BMPs 注射可以减轻兔 PVR 的进展^[49]。此外,研究者发现一些致病的细胞因子,胰岛素样生长因子结合蛋白-6(insulin-like growth factor-binding protein-6, IGFBP-6)在 PVR 大鼠晚期的玻璃体腔,血清和视网膜中表达升高。在体外实验中 IGFBP-6 抑制胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor-II, IGF-II) 诱导的 ARPE-19 细胞增殖和迁移。IGFBP-6 与 PVR 的预

后及严重程度有一定关系,该因子有望成为治疗或预防PVR的因子^[50]。有研究表明在PVR患者玻璃体中发现高水平的IL-6,IL-6通过激活JKA/STAT3和NF-KB信号通路促进RPE细胞迁移和EMC合成,IL-6可能在PVR形成中发挥关键作用^[51],Chen等^[29]研究进一步证实阻断IL-6/JAK/STAT3可以明显抑制RPE细胞的增殖和EMT,抗炎可能成为治疗PVR的一种有前景治疗手段。Savur等^[52]构建有色豚鼠PVR模型,实验结果证明治疗组和对照组相比视网膜中的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、IL-1、IL-6和血小板衍生因子(platelet-derived growth factor,PDGF)水平明显降低,研究发现玻璃体内注射莫夫利昔单抗可降低细胞因子水平,抑制PVR的发展。EGF已被证明在RPE细胞的迁移增殖中发挥重要作用,近年来有研究证实,姜黄素在体内外均可以抑制RPE细胞增殖,抑制EGF的表达,从而有效的抑制PVR的启动和发展^[53]。细胞因子疗法或许可以成为一种比较有前景的治疗方法。但目前针对细胞因子治疗的研究还不够深入,还需要更多的实验研究来证实该方法是否可以有良好的治疗效果。

3 展望

目前手术是治疗PVR的主要方法,但是结果仍令人不满意。研究结果表明,药物辅助治疗可减轻增生性疾病进程,提高手术成功率。一般来说,这些药理学策略包括抗炎、抗增殖、抗生长因子。阻断早期细胞反应是治疗PVR的一种比较有前景的治疗方法。研究已发现多种天然物质提取物和一些已经在临床使用的副作用较小的药物在干扰细胞增殖和抑制实验性PVR发生取得了良好的效果,但其在眼内的安全性及有效性仍需要大量研究去进一步验证。目前研究已经对PVR发生机制做了大量的研究,未来或许可以依据研究结果研发新型靶向药物来治疗PVR。当前筛选出的一些药物多局限于细胞和动物实验层面的研究,尚缺乏大量的临床试验研究,所以目前还没有一种正式应用于临床治疗PVR的药物。在未来我们可以继续开展深入研究,将上述筛选出的天然物质和药物应用于临床试验研究。

参考文献

- Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(1):127-144
- Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(1):221-240
- Rouberol F, Chiquet C. Proliferative vitreoretinopathy: pathophysiology and clinical diagnosis. *J Fr Ophtalmologie* 2014;37(7):557-565
- Pennock S, Rheaume MA, Mukai S, et al. A novel strategy to develop therapeutic approaches to prevent proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2011;179(6):2931-2940
- 唐子雁, 王峰, 苏颖. 长链非编码RNA在视网膜色素上皮相关视网膜疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(8):1321-1325
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(3):178-196
- Bigas A, Porcheri C. Notch and stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2018;1066:235-263
- Teoh SL, Das S. Notch signalling pathways and their importance in the treatment of cancers. *Curr Drug Targets* 2018;19(2):128-143
- Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature* 2019;575(7783):512-518

- Liu W, Jin G, Long C, et al. Blockage of Notch signaling inhibits the migration and proliferation of retinal pigment epithelial cells. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:178708
- Zhang J, Yuan G, Dong M, et al. Notch signaling modulates proliferative vitreoretinopathy via regulating retinal pigment epithelial-to-mesenchymal transition. *Histochem Cell Biol* 2017;147(3):367-375
- Zhang J, Zhou Q, Yuan G, et al. Notch signaling regulates M2 type macrophage polarization during the development of proliferative vitreoretinopathy. *Cell Immunol* 2015;298(1-2):77-82
- Xu F, Na L, Li Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci* 2020;10(1):54
- Cai N, Dai SD, Liu NN, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in proliferation of retinal pigment epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2012;5(6):675-680
- Chen H, Wang H, An J, et al. Plumbagin induces RPE cell cycle arrest and apoptosis via p38 MARK and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in PVR. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):89
- Zhang C, Su L, Huang L, et al. GSK3 β inhibits epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt pathways. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(7): 1120-1128
- Huang L, Zhang C, Su L, et al. GSK3 β attenuates TGF- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition and metabolic alterations in ARPE-19 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;486(3):744-751
- Martínez-Limón A, Joaquin M, Caballero M, et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6):1913
- Schiff L, Boles NC, Fernandes M, et al. P38 inhibition reverses TGF β 1 and TNF α -induced contraction in a model of proliferative vitreoretinopathy. *Commun Biol* 2019;2(1):1-14
- Hou X, Han QH, Hu D, et al. Mechanical force enhances MMP-2 activation via p38 signaling pathway in human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(11):1477-1486
- Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact* 2018;292:76-83
- Yao H, Li H, Yang S, et al. Inhibitory effect of bone morphogenetic protein 4 in retinal pigment epithelial-mesenchymal transition. *Sci Rep* 2016;6:32182
- Saika S. Effect of Smad7 gene overexpression on transforming growth factor β -induced retinal pigment fibrosis in a proliferative vitreoretinopathy mouse model. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):647
- Porazinski S, Parkin A, Pajic M. Rho-ROCK signaling in normal physiology and as a key player in shaping the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020;1223:99-127
- Kita T, Hata Y, Arita R, et al. Role of TGF-beta in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *PNAS* 2008;105(45):17504-17509
- Zhu J, Nguyen D, Ouyang H, et al. Inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway suppresses the expression of extracellular matrix induced by CTGF or TGF- β in ARPE-19. *Int J Ophthalmol* 2013;6(1):8-14
- Pai SG, Carneiro BA, Mota JM, et al. Wnt/ β -catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1):101
- Umazume K, Tsukahara R, Liu L, et al. Role of retinal pigment epithelial cell β -catenin signaling in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2014;184(5):1419-1428
- Chen X, Yang W, Deng X, et al. Interleukin-6 promotes proliferative vitreoretinopathy by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK1/STAT3 signaling pathway. *Mol Vis* 2020;26:517-529
- Jing R, Qi T, Wen C, et al. Interleukin-2 induces extracellular

matrix synthesis and TGF- β 2 expression in retinal pigment epithelial cells. *Dev Growth Differ* 2019;61(7-8):410-418

31 Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. *Br J Ophthalmol* 1995;79(10):953-960

32 Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115(2):237-241

33 Zhou X, Kuang X, Long C, et al. Curcumin inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via multiple pathways. *Curr Mol Med* 2017;17(4):312-319

34 Wang K, Yang SF, Hsieh YH, et al. Effects of dihydromyricetin on ARPE-19 cell migration through regulating matrix metalloproteinase-2 expression. *Environ Toxicol* 2018;33(12):1298-1303

35 Hao XN, Wang WJ, Chen J, et al. Effects of resveratrol on ARPE-19 cell proliferation and migration via regulating the expression of proliferating cell nuclear antigen, P21, P27 and p38MAPK/MMP-9. *Int J Ophthalmol* 2016;9(12):1725-1731

36 Lin HY, Chen YS, Wang K, et al. Fisetin inhibits epidermal growth factor-induced migration of ARPE-19 cells by suppression of AKT activation and Sp1-dependent MMP-9 expression. *Mol Vis* 2017;23:900-910

37 Cai W, Yu D, Fan J, et al. Quercetin inhibits transforming growth factor β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelial cells via the Smad pathway. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:4149-4161

38 Chen H, Wang H, An J, et al. Inhibitory effects of plumbagin on retinal pigment epithelial cell epithelial-mesenchymal transition *in vitro* and *in vivo*. *Med Sci Monit* 2018;24:1502-1510

39 Wang HF, Ma JX, Shang QL, et al. Safety, pharmacokinetics, and prevention effect of intraocular crocetin in proliferative vitreoretinopathy. *Biomed Pharmacother* 2019;109:1211-1220

40 Wang HF, Ma JX, Shang QL, et al. Crocetin inhibits the proliferation, migration and TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2017;815:391-398

41 Ozal SA, Gurlu V, Turkekel K, et al. Neferine inhibits epidermal growth factor-induced proliferation and migration of retinal pigment epithelial cells through downregulating p38 MAPK and PI3K/AKT

signalling. *Cutan Ocul Toxicol* 2020;39(2):97-105

42 Zhang Y, Li M, Han X. Icarin affects cell cycle progression and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via enhancing expression of H19. *PeerJ* 2020;8:e8830

43 Zhang Y, Zhao DW, Yang S, et al. Protective effects of fucoidan on epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells and progression of proliferative vitreoretinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(4):1704-1715

44 Cheng HC, Ho TC, Chen SL, et al. Troglitazone suppresses transforming growth factor beta-mediated fibrogenesis in retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2008;14:95-104

45 Kuo HK, Chen YH, Kuo YH, et al. Evaluation of the effect of everolimus on retinal pigment epithelial cells and experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 2018;43(3):333-339

46 Yang SF, Chen YS, Chien HW, et al. Melatonin attenuates epidermal growth factor-induced cathepsin S expression in ARPE-19 cells: Implications for proliferative vitreoretinopathy. *J Pineal Res* 2020;68(1):e12615

47 Moon K, Lee HG, Baek WK, et al. Bortezomib inhibits proliferation, migration, and TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of RPE cells. *Mol Vis* 2017;23:1029-1038

48 Pennock S, Haddock LJ, Elliott D, et al. Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog Retin Eye Res* 2014;40:16-34

49 Yao HP, Ge TD, Zhang Y, et al. BMP7 antagonizes proliferative vitreoretinopathy through retinal pigment epithelial fibrosis *in vivo* and *in vitro*. *FASEB J* 2019;33(3):3212-3224

50 Zhao HM, Sheng MJ, Yu J. Expression of IGFBP-6 in a proliferative vitreoretinopathy rat model and its effects on retinal pigment epithelial cell proliferation and migration. *Int J Ophthalmol* 2014;7(1):27-33

51 Qi T, Jing R, Wen C, et al. Interleukin-6 promotes migration and extracellular matrix synthesis in retinal pigment epithelial cells. *Histochem Cell Biol* 2020;154(6):629-638

52 Savur F, Aydemir O, ilhan N. The effect of infliximab and octreotide on cytokine levels experimental proliferative vitreoretinopathy. *Cutan Ocul Toxicol* 2020;39(1):61-66

53 Ren YX, Ma JX, Zhao F, et al. Effects of curcumin on epidermal growth factor in proliferative vitreoretinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(5):2136-2146